

北海道における地方病性甲状腺腫について

4. 実験的 Sulfonamide 甲状腺腫に関する研究

近 藤 和 夫

札幌医科大学病理学教室 (導出 新保教授・小野江教授)

Studies on the Endemic Goiter in Hokkaido

IV. Studies on the Experimental Goiter Induced with Sulfonamides in Rats

By

KAZUO KONDO

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. K. SHIMPO & Prof. T. ONOJ)

緒 言

北海道の海岸地帯に甲状腺腫の認められることは、既に明治時代より知られ、近年北大病理武田教授一門の研究によりその分布状態の全貌が明かにされたことは前編で述べた。しかしこの甲状腺腫の発生機轉は今日なお不明であつて、吾が病理学教室ではこの問題を究明せんと努力し、本症の分布状態の補足的調査及び、剖検例の報告を行つた (田中,¹⁾ 新保外,²⁾ 原田³⁾)。

甲状腺腫の成因については、從來極めて多くの研究業績があるが、現在の知見では、沃度缺乏説が最も有力視されている。殊に山岳地帯の甲状腺腫の発生に沃度の欠乏は決定的意義を有するとみなされている。沃度欠乏説よりすれば、生体に沃度欠乏を起す条件がありさえすれば甲状腺腫を起すと考えられる。この条件には大体三つ考えられる。即ち第1は食物中の沃度の欠乏、第2は吸収された栄養物が血液沃度と結合して、甲状腺の沃度の利用を妨げる場合、第3は沃度化合物が甲状腺に攝取せられても、更にこれがホルモン合成に利用される機構の障碍される場合等である。

海岸甲状腺腫はこの何れに原因を求むべきであ

るかを検討して見ると、本症の発生は海岸で、しかも海草に恵まれていることから、第1の条件は一應否定されるようである。そこで攝取された沃度の運命が問題になるので原因は第2、第3の条件にあると思われる。そこでこの作業仮定を確めるため基礎的実験として先ず抗甲状腺物質を使用して、実験的に甲状腺の変化を観察し、これと人体に見られる甲状腺腫の組織学的所見を比較検討せんとした。

余はこの研究の一環として、抗甲状腺剤として sulfonamide を使用したので、この成績を述べる。

実験方法及び材料

Sulfonamide の実験には 100 g 前後の幼若ラッテを使用

第1表 Sulfonamide 投與実験例

No.	投與方法	投與期間	投 與 量 (g)	甲状腺重量 (mg)
1	徑口投與	60日	Sulzol 0.08 (初期15日間) Acetosufamine 7.85 (全期間)	
2		"	"	19.5
3		"	"	21.4
4		"	"	16.8
5		"	"	28.0

1) 田中：札幌医紀要 2, 30 (昭26)。

2) 新保・小野江・森川：札幌医紀要 2, 110 (昭26)。

3) 原田：札幌医誌 (未刊)。

し、投與方法は下端に小孔を有する目盛つきラッテ給水硝子管中の飲料水に acetosulfamine 注射液を混入し飲用させ、初期 15 日は補足の意味で sulzol 粉末を食餌に混入し與えた。投與期間 60 日の 1 匹あたりの量は sulzol 1.2 g, acetosulfamine 7.85 g で総量は 9.05 g という計算になる。

実験成績

1. 対照例の所見

甲状腺は生理的狀態においても年齢、食物、気温はもとより、機能狀態によつて形態を異にするので常に対照と比較して観察しなければならない。対照ラッテの甲状腺を観察するに成熟動物では重量左右両葉合計平均 19.5 mg 内外*

*であつて腺組織は結合織によつて大小不同の小区、即ち甲状腺小葉に分割される。小葉を構成する小胞は單層の上皮に囲まれ、中に膠様物質を包蔵すること他動物のそれと同様である。個々の小胞の大きさを平均的に観察すると、周辺層のものは比較的大きなものが多く、中心層では小さく、大きさは同一でないが平均的に見ると長径 0.043 mm 前後のものが最も多く小さなものでは 0.0215 mm, 大きなものは 0.215 mm である。

2. Sulfonamide 実験例の所見

本実験に使用せるラッテは 5 匹 sulfonamide 使用量 9.05 g, 当與期間 60 日で一齊に殺して検鏡して見た。

第 2 表 Sulfonamide 投與実験例

No.	小胞内腔			小胞内膠様質						小胞上皮								間質		
	消 失	小 型 化	拡 大	濃 縮	稀 薄	嗜 塩 基 性	空 胞 状	出 血	顆 粒 状	扁平 化	増 高	原形 質	核 濃 縮	変性 崩壊	核 腫 大	細胞 脱落	細胞 増殖	充 血	出 血	水 腫
1	±	+	±	-	++	-	±	-	+	+	+	±	+	-	-	-	-	++	干	-
2	±	±	++	-	-	-	+	+	-	++	++	+	+	++	++	++	-	++	+	++
3	+	±	±	±	+	-	+	-	±	++	±	+	+	+	+	++	-	±	-	++
4	++	+	±	-	±	-	++	干	干	±	±	±	+	+	+	++	-	+	-	++
5	±	-	+	-	-	-	++	-	+	±	±	+	+	+	+	+	-	+	-	++

No. 1. 甲状腺重量不明：小胞の大きさはかなり大小不同で周辺層のものは一般に大型、中心部に近いものは一般に小型であるが、中には内腔の殆ど消失せるものがある。その小型の直径 0.0265 mm, 大型の直径 0.15 mm で、平均的に見ると径 0.043 mm の最も多い点は対照と同様であるが全体として縮少の傾向が見られる。最も目立つ変化は間質小血管の著明な充血である。小胞の大小に拘らず、内腔の膠様質は著しくエオジンに淡染し殆ど消失せるもの、半消失せるもの、または空胞状を呈するものも見られる。大型小胞上皮は扁平化し、原形質はやや嗜塩基性となり、核は濃縮して円形内至卵円形となり、核周囲にせまい空隙を認める。小型のものでは小胞上皮は高さを増し、骰子形及びやや円柱状に近く、原形質は顆粒状で細胞境界は不明瞭で且つ小胞内膠様質と融合状に見える所がある。

No. 2. 甲状腺重量 19.5 mg：小胞の大小不同が見られるが、径 0.086 mm のものが最も多く、併もその最大のもは径 0.344 mm に達する。一方には縮小、消失したのもも見られるが全体として小胞拡大の傾向にある。一見最も著明な変化は No. 1 同様間質小血管の著明な充血で、殆ど血行靜止の狀態にあり軽度の小胞内出血を認める。一部の*

*小胞の配列は著しく鬆粗である。各小胞は膠様質で充満せられエオジンにより平等に赤染し小胞上皮に接する所に空胞形成が見られる。小胞上皮に就いて見ると、大型小胞では圧迫されて核も共に扁平化し、核は濃縮し原形質中に嗜塩基性の微細顆粒を認める。中等大ないし小型小胞では上皮は概ね骰子形またはやや高さを増している。小胞内コロイドと上皮細胞との境界に明かである。しかし細胞の拡大した所では原形質は小空泡状で内腔に向つて膨脹しコロイド中に流入して見える。また一部では細胞核は腫大淡染し内腔に向つて隆起し、恰も増殖した様に見える所もある。また一部では腫大した上皮は内腔に一乃至数個連続的に脱落している所もある。

No. 3. 甲状腺重量 21.4 mg：全体として著しく荒廃し小胞の崩壊が目立っている。測定し得る小胞の大きさは 0.043 より 0.2365 mm で径 0.086 mm のものが最も多い。間質小血管の充血は周辺部に軽度に見られるのみで、内部では殆ど認め難い。しかし間質結合織は水腫性鬆粗化し、漿液の浸潤によつて膨化する。各小胞内膠様質は部位によつて濃淡が見られ、また一部では顆粒状に見える所もある。更に小胞壁と膠様質の接する所には大小種々の空胞形成が

見られ、時には内容の殆ど空虚のものも見られる。小胞壁上皮細胞の形もかなり不同で、著しく扁平化し境界の不明瞭のものから骰子状更に高さを増したものも見られる。変性の強い所では原形質は膨化し小空泡状を呈している。更に病変の進んだ所では上皮は著しく空泡状に膨大し、内腔に脱落したものもある。

No. 4. 甲状腺重量 16.8 mg: 小胞の中央部は小型化し、中には内腔は消失し境界不明瞭の部分がある。測定し得る小胞の大きさは0.0265より0.2365 mmで平均的に見ると0.043 mmのものが最も多い。間質の周辺部は充血性内部は水腫性鬆組織で部分的に結合組織の増殖を認める。小胞の周辺層は内部より拡大性である。コロイドの濃淡は軽度であるが、著しく空泡状を呈している。小胞の拡大性のもものでは上皮は扁平化し、他は正常か軽度に高さを増し、原形質の微細顆粒状、腫大膨化、脱落等の変性所見を認める。

No. 5. 甲状腺重量 28.0 mg: 内部小胞の崩壊を認めるが、小胞の大きさは径0.043 mmより0.258 mmに達し、此の中0.086のものが最も多数で、明かに拡大の傾向を認める。小胞は拡大の傾向強く、膠様質の染色性に異常はないが空泡状を呈する。小胞上皮の扁平化または腫大膨化脱落を認めることは前記諸例と同様である。間質では周辺層の充血、内部の著明な水腫を認める。

3. 甲状腺以外の臓器組織の変化

肺、肝、脾、腎、心、副腎、睪丸、脳等の諸臓器組織について見ると、充血、網状織内皮細胞系統の腫大、軽度の実質変性を認めるのみで著変がない。

総括及び考按

以上のごとくラツテに sulfonamide を60日間投與すると甲状腺の重量増加が認められる。組織学的に観察すると、小胞は拡大の傾向を示すものと、反対に縮小して小型化し、更に進むときは内腔は殆ど消失して小胞は不鮮明となる場合がある。小胞内コロイドの性状から見ると、濃縮よりもむしろ稀薄化が強く、空泡形成、細顆粒状をなすが、一方では殆ど空虚に見える所もある、このコロイドの増減及び性状変化に應じて小胞上皮にも変化が認められる。一般にコロイドが増加して小胞の拡大する時は小胞上皮は扁平化し、小型化するときには上皮は高さを増し、コロイドの全て消失する

ときは上皮細胞は多稜形となる。更に不規則となるときは小胞は不鮮明となる。しかし一方には上皮の腫大膨化ないし空泡変性によつて内腔に脱落することもある。

小胞上皮の増殖は見られないようである。

更に著明なのは間質血管の充血ないし水腫を認めることであるが、これは各例によつて不同である。

以上の実験成績に若干の考察を加えて見たい。

甲状腺のホルモンの分泌機構は抗甲状腺物質の発見、放射性沃度の使用及び最近発達した組織化学的應用によつて従来に比較し一段と明かにされた。小林⁴⁾の綜説によると、食物と共に体内に入つた沃度は如何にして甲状腺に入り、如何なる過程をとつて甲状腺ホルモンとして分泌されるかがうかがわれる。即ち甲状腺が沃度化合物を攝取する機構と、沃度化合物からデヨードチロキシンやサイロキシンを形成する機構とは別個のものであつて sulfonamide は後者に關係する。即ち甲状腺に集積された沃度化合物は小胞細胞の中でサイログロブリンになる。このために沃度化合物は一度遊離の沃度になるが、この際にこれがチロキシンと結合する先に sulfonamide 自身と結合するためであろうと考えられている (E. de Robertis, R. Gresso)⁵⁾。この結果甲状腺のホルモン形成は阻止せられ、血流中のホルモン含有量が減少し、その結果脳下垂体の甲状腺刺激ホルモンの分泌を盛んならしめる。そうして甲状腺にはホルモン形成を伴わない組織的な亢進状態を惹き起させるものといわれる。

(C. G. Mackenzie & J. B. Mackenzie⁶⁾ E. B. Astwood, T. Sullivan, A. Bissel, R. Tyslowits⁷⁾).

このような甲状腺ホルモン形成阻止作用は如何なる形態学的変化を起すか先人の報告を見るに、最初 sulfonamide 使用により甲状腺肥大を認めたのは C. G. Mackenzie 及び Julia B. Mackenzie である。Sulfonamide 使用により約2週間で小胞上皮は圓柱状となり、2週間後乳嚢様増殖を起し、更に小胞の新生がなされ、同時にコロイドは著し

4) 小林: 生物科学 2, 76 (1950).

5) De Robertis, E. & Gresso, R.: Endocrinology 38, 137 (1946).

6) Mackenzie, C. G. & Mackenzie, J. B.: Endocrin-

ology 32, 185 (1943).

7) Astwood, E. B., Sullivan, T., Bissel, A. & Tyslowits, R.: Endocrinology 32, 210 (1943).

く減少する。60日後ではコロイドは殆ど水様となり、なお長期に亘るときは小胞は萎縮性となり、更に壊死を生じ瘢痕化するという。また興味あることは、投與30日後薬剤の投與を中止したところ反対にコロイドは増加し膠様甲状腺腫を生じたと報告している。小山氏等⁸⁾は大黒鼠に sulfonamide の経口的投與により甲状腺に著明な充血を認めた。各小胞の大きさ、形は種々、腔内に所々出血を認め、嗜酸性顆粒物の外には殆ど空虚、上皮は圓柱状ないし高圓柱状、胞体は淡明或いはやや暗調を帯び、含鉄褐色、色素顆粒を見ることがある。核は類圓形、やや濃染、大小不同、分裂像は少ないとのべている。

これ等諸先人の成績と余の成績を比較すると、間質血管の充血、小胞上皮は高さを増し、これと共にコロイドは減少し、また一方では小胞の崩解を認める点は大體同様の傾向ということが出来る。しかし余の例ではこのような変化と共にまた他方においては小胞の擴大により膠様甲状腺腫像を認め、No. 2においては殊に著明であつた。同じ

sulfonamide により實質性甲状腺腫型と膠様甲状腺腫型の兩型を生ずることは興味がある。前述の如く Mackenzie 等は薬剤の投與中止によつて膠様甲状腺腫を生じたと報告している所を見ると、同一 sulfonamide でも投與方法によつて兩型を生ぜしめる可能性がある。また sulfonamide の種類も關係するものと考えられる。余は更にこの兩型の生ずる條件について吟味してみたい。

結 論

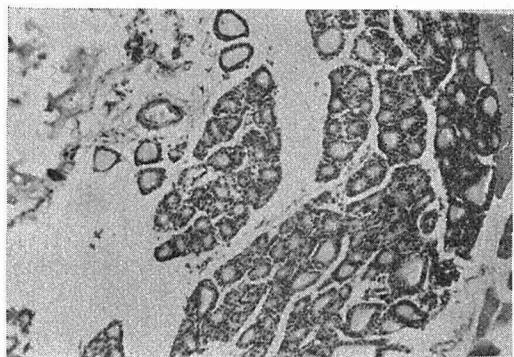
1. 長期間 sulfonamide を投與したラットの甲状腺は重量を増し甲状腺腫となる。
2. 甲状腺腫は組織学的に二つの型に分けられる。第1の型は小胞の上皮細胞は肥厚しコロイドの量は減少する。第2型は小胞は肥厚し上皮細胞は扁平となる膠様質型である。甲状腺腫の兩型に上皮細胞の脱落が認められるが増殖の傾向は弱い。
3. 著明な充血、水腫が認められる。

(昭和28. 3. 6受付)

Summary

1. Thyroid glands of rats administered with sulfonamides for a long period grew larger.
2. Histologically the goiter were divided into two types; the first was the parenchymatous type, in which epithelial cells of follicles swelled and contents of colloid decreased; the second was the colloidal type, in which the follicles were large and epithelial cells were flat. Moreover, in both types of the goiter, desquamation of epithelial cells was observed, but hardly any proliferation could be found.
3. Intensive hyperemia and edema were observed.

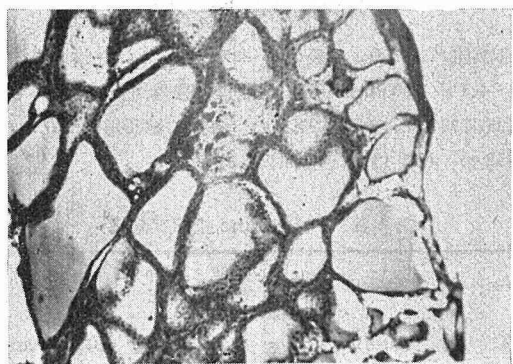
(Received Mar. 6, 1953)



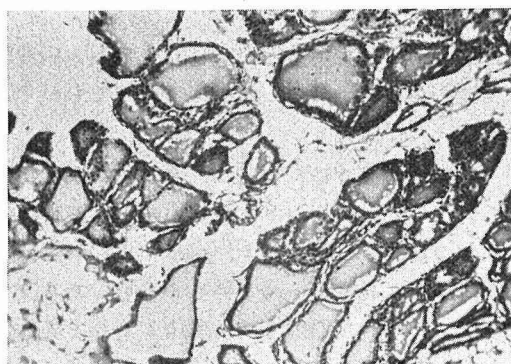
第1図 No. 1. 各小胞は小型化し、上皮は高さを増している。コロイドは稀薄となり、空虚様に見える。



第3図 No. 4. 小胞の配列は乱れ、不明瞭となり消失している部分がある。結合織は軽度増加する。コロイドは著しく空泡状である。



第2図 No. 2. 各小胞は著しく拡大し、上皮は扁平化している。間質の充血が著明で所々上皮の脱落を認める。



第4図 No. 5. 小胞は拡大性であるが、間質の水腫強く著しく開離している。